

2 OCT 2004

PCT/EP 03/03477

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 13 MAY 2003

WIPO

PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 16 737.0
Anmeldetag: 16. April 2002
Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE
Bezeichnung: Bekämpfung von Parasiten bei Tieren
IPC: A 61 K 35/06

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehmayer

Best Available Copy

Bekämpfung von Parasiten bei Tieren

5 Die vorliegende Erfindung betrifft die systemische sowie nicht-systemische Bekämpfung von Parasiten bei Tieren mittels Phenylketoenol-Derivaten.

Phenylketoenole sind bekannte Verbindungen. Es ist auch bekannt, dass diese Keto-Enole hervorragende insektizide, akarizide, herbizide und fungizide Wirkung haben (EP-A- 0528156, WO 98/05638 und WO 97/01535).

10

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich bestimmte Phenylketoenol-Derivate besonders zur systemischen sowie nicht-systemischen Bekämpfung von Parasiten wie Flöhen, Läusen oder Fliegen, an Tieren und in der Umgebung eignen.

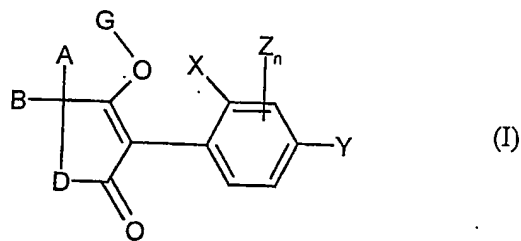
15

Aufgrund ihrer Wirkung bei Entwicklungsstadien und Eifertilität sind diese Verbindungen nicht unbedingt als arthropodizide Mittel im Veterinärbereich geeignet. Bei den ausgewählten Verbindungen wurden überraschenderweise in Kombination mit bestimmten Darreichungsformen biologische Wirksamkeiten gegen relevante Ekto-parasiten und Hygieneschädlinge gefunden. So eignen sich die beschriebenen Verbindungen insbesondere zum Einsatz gegen einwirtige Zeckenarten, Läuse und Milben am Nutztier, zur Bekämpfung von Stallfliegen z.B. im Feed-through-Verfahren sowie zur Bekämpfung von Floh-, Milben- und Zeckenpopulationen in der Hobbytierhaltung. Dabei werden auch resistente Species erfasst.

20

25

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phenylketoenol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



in welcher

5

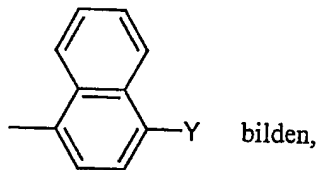
X für Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Halogenalkyl steht,

Y für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Alkoxy, Halogenalkyl steht,

Z für Alkyl, Halogen Alkoxy steht,

10

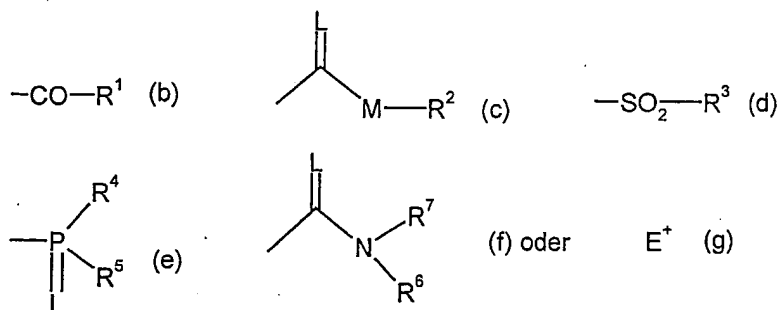
n für eine Zahl von 0 bis 3 steht, oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel



15

in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht,

A und B gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenes Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Nitro substituiertes Aryl, Aralkyl oder Hetaryl stehen,

oder worin

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen und gegebenenfalls substituierten Cyclus bilden,

D für Sauerstoff, Schwefel oder -NH- steht,

E⁺ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Polyalkoxyalkyl oder Cycloalkyl, das durch Heteroatome unterbrochen sein kann, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls

substituiertes Phenylalkyl, substituiertes Hetaryl, substituiertes Phenoxyalkyl
oder substituiertes Hetaryloxyalkyl steht und

5 R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl,
Polyalkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

10 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substitu-
iertes Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkenylthio,
Alkynylthio, Cycloalkylthio und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
Phenoxy oder Phenylthio stehen,

15 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen
substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, für gegebenenfalls sub-
stituiertes Phenyl, für gegebenenfalls substituiertes Benzyl stehen,

oder wobei R⁶ und R⁷ zusammen für einen gegebenenfalls durch Sauerstoff unter-
brochenen Alkylrest stehen,

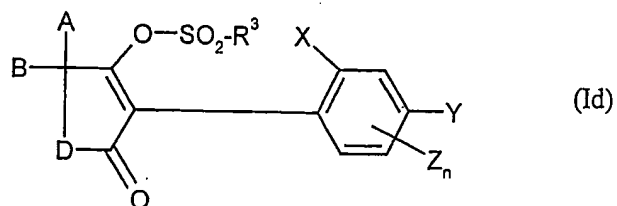
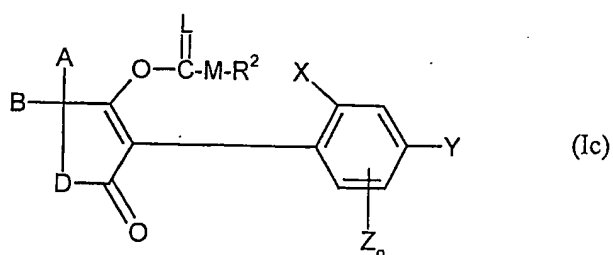
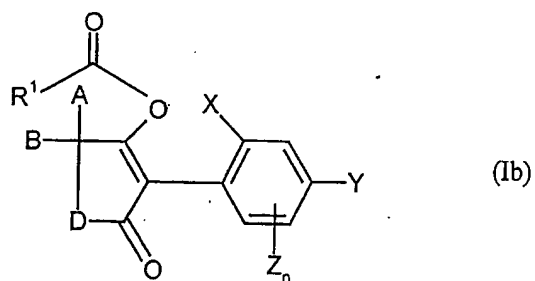
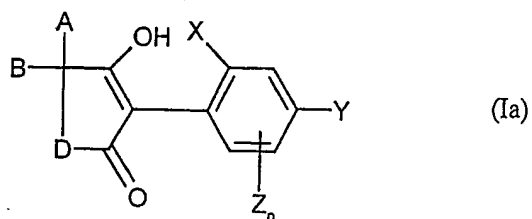
mit Ausnahme folgender Verbindungen:

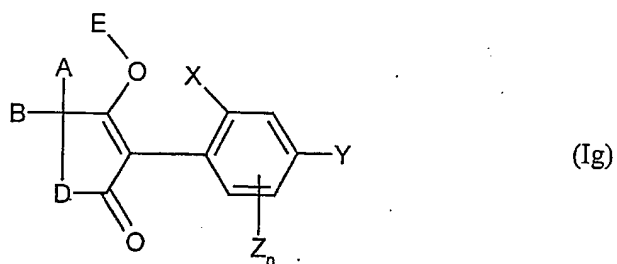
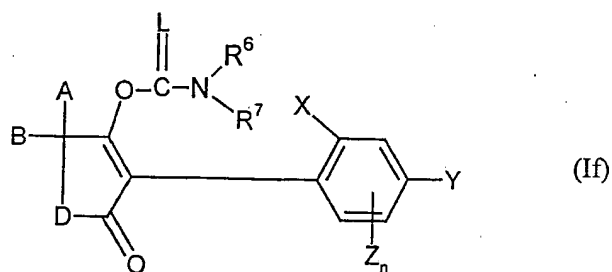
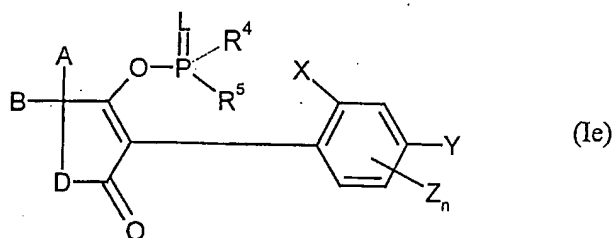
20 3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
25 3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I),

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren und in
deren Umgebung.

Unter Einbeziehung der verschiedenen Bedeutungen (a), (b), (c), (d), (e), (f) und (g) der Gruppe G der allgemeinen Formel (I) ergeben sich folgende hauptsächliche Strukturen (Ia) bis (Ig):





5

worin

A, B, D, E, L, M, X, Y, Zn, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

10

Verbindungen der Formel (I) bzw. der Formeln (Ia) bis (Ig) und ihre Herstellung sind ausführlich in EP-A-0 528 156, WO 98/05638 und WO 97/01535 beschrieben.

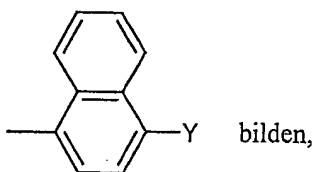
Bevorzugt verwendet werden Verbindungen der Formel (I)

15

in welcher

- X für C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₃-Halogenalkyl steht,
- Y für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkyl steht,
- Z für C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy steht,
- n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel



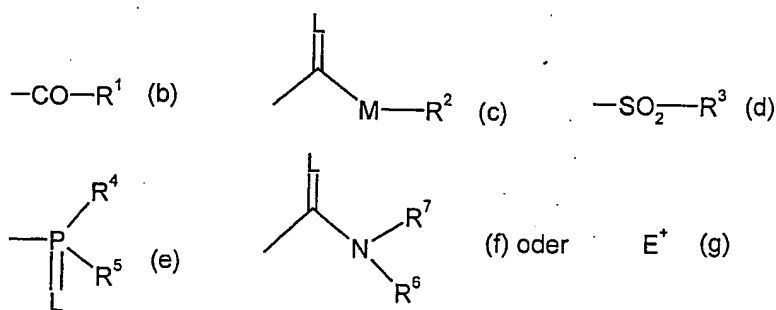
in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

- A und B gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl, C₃-C₈-Alkynyl, C₁-C₁₀-Alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Polyalkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₁₀-Alkylthio-C₂-C₈-alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen, das durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochen sein kann oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Haloalkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Nitro substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aryl-C₁-C₆-alkyl steht,

oder worin

5 A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochenen und gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₅-C₆-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder gegebenenfalls substituiertes Aryl substituierten 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht, in welchen

5 E⁺ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

20 R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₂-C₂₀-Alkenyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Alkylthio-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Polyalkoxy-C₂-C₈-alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen, das durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann, steht,

25 für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy-substituiertes Phenyl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy substituiertes Phenyl-C₁-C₆-alkyl steht,

5

für gegebenenfalls durch Halogen und/oder C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Hetaryl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen und C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Phenoxy-C₁-C₆-alkyl steht,

10

für gegebenenfalls durch Halogen, Amino und C₁-C₆-Alkyl-substituiertes Hetaryloxy-C₁-C₆-alkyl steht,

15 R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkenyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₈-alkyl, C₁-C₈-Polyalkoxy-C₂-C₈-alkyl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl-substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

20

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkylamino, Di-(C₁-C₈-)alkylamino, C₁-C₈-Alkylthio, C₂-C₅-Alkenylthio, C₂-C₅-Alkylthio, C₃-C₇-Cycloalkylthio, für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkylthio, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl substituiertes Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio stehen,

25

5 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Alkoxy, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_1 - C_{20} -Alkoxy- C_1 - C_{20} -alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C_1 - C_{20} -Halogenalkyl, C_1 - C_{20} -Alkyl oder C_1 - C_{20} -Alkoxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Halogenalkyl oder C_1 - C_{20} -Alkoxy substituiertes Benzyl steht oder zusammen für einen gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenen C_2 - C_6 -Alkylenring stehen,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

10

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

15

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I).

Besonders bevorzugt eingesetzt werden Verbindungen der Formel (I)

20

in welcher

X für C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy oder C_1 - C_2 -Halogenalkyl steht,

25

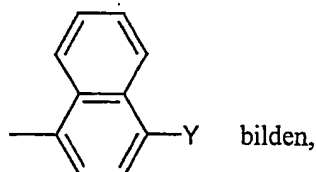
Y für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Halogenalkyl steht,

Z für C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy steht,

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

30

oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel



5

in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

A und B gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₈-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₆-Polyalkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₈-Alkylthio-C₂-C₆-alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Haloalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Nitro substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl steht,

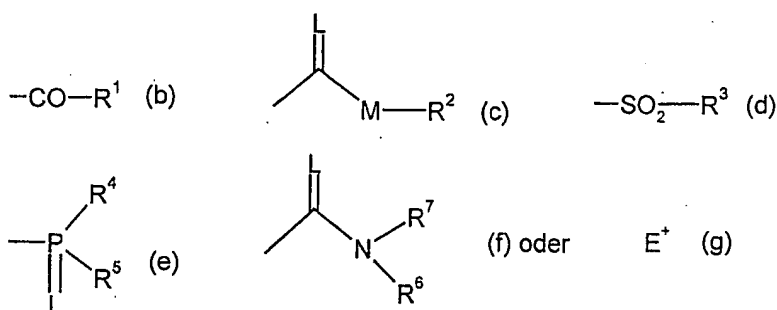
15

oder worin

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochenen und gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₃-Alkylthio oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy substituiertes Aryl substituierten 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden,

25

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht, in welchen

5 E^+ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M jeweils für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

10 R^1 für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ -Alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ -Alkenyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ -Alkylthio- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Polyalkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann, steht,

5 für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Halogenalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Halogenalkoxy-substituiertes Phenyl steht,

20 für gegebenenfalls durch Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Halogenalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Halogenalkoxy-substituiertes Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen- und/oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl-substituiertes Heteraryl steht,

für gegebenenfalls durch Halogen- und C₁-C₄-Alkyl-substituiertes Phenoxy-C₁-C₅-alkyl steht,

5 für gegebenenfalls durch Halogen, Amino und C₁-C₄-Alkyl-substituiertes Hetaryloxy-C₁-C₅-alkyl steht,

R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₁₆-Alkyl, C₂-C₁₆-Alkenyl, C₂-C₁₆-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₆-Polyalkoxy-C₂-C₆-alkyl steht,

10 für gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy-, C₁-C₃-Halogenalkyl-substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

15 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di-(C₁-C₆-)alkyl-amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₄-Alkenylthio, C₂-C₄-Alkylthio, C₃-C₆-Cycloalkylthio, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Halogenalkoxy, C₁-C₃-Alkylthio, C₁-C₃-Halogenalkylthio, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Halogenalkyl substituiertes Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio stehen,

20 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkoxy, C₂-C₈-Alkenyl, C₁-C₂₀-Alkoxy-C₁-C₂₀-alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₅-Halogenalkyl, C₁-C₅-Alkyl oder C₁-C₅-Alkoxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls
25 durch Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Halogenalkyl oder C₁-C₅-Alkoxy substituiertes Benzyl steht,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,
3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

5

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I).

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)

10

in welcher

X für Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy
und Trifluormethyl steht,

15

Y für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl,
Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethyl steht,

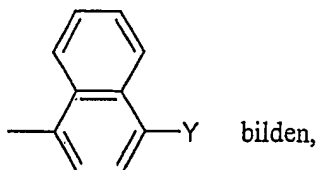
Z für Methyl, Ethyl, i-Propyl, Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, Fluor, Chlor, Brom,
Methoxy und Ethoxy steht,

20

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht,

oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie
gebunden sind, den Rest der Formel

25



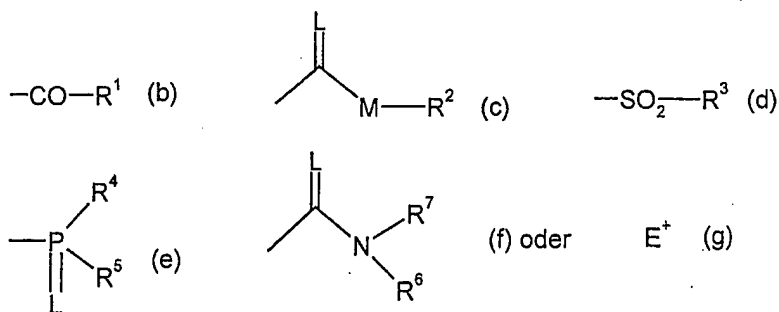
in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 A und B gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₂-C₄-alkyl, C₁-C₄-Polyalkoxy-C₂-C₄-alkyl, C₁-C₆-Alkylthio-C₂-C₄-alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann oder gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, iso-Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethyl-, Nitro substituiertes Aryl, Pyridin, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Indol, Thiazol oder Aryl-C₁-C₃-alkyl stehen,

oder worin

- 15 A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Sauerstoff und/oder Schwefel unterbrochenen und gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, C₁-C₂-Alkylthio oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy substituiertes Aryl einen substituierten 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden,

20 G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



25 steht, in welchen

E⁺ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M jeweils für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

5

R¹ für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₁₄-Alkyl, C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₄-Polyalkoxy-C₂-C₄-alkyl und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Ringatomen, das durch 1 bis 2 Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sein kann, steht,

10

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro-substituiertes Phenyl steht,

15

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy-substituiertes Phenyl-C₁-C₃-alkyl steht,

20

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl-substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Thiazolyl und Pyrazolyl steht,

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl-substituiertes Phenoxy-C₁-C₄-alkyl steht,

25

für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Amino, Methyl-, Ethyl-substituiertes Pyridyloxy-C₁-C₄-alkyl, Pyrimidyloxy-C₁-C₄-alkyl und Thiazolyloxy-C₁-C₅-alkyl steht,

R² für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₆-alkyl, C₁-C₄-Polyalkoxy-C₂-C₆-alkyl steht,

5 oder für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

10 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino, C₁-C₄-Alkylthio, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoralkoxy, C₁-C₂-Chloralkoxy, C₁-C₂-Alkylthio, C₁-C₂-Fluoralkylthio, C₁-C₂-Chloralkylthio, C₁-C₃-Alkyl substituiertes Phenyl, Phenoxy oder
15 Phenylthio stehen,

20 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₁-C₁₀-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₂₀-Halogenalkyl, C₁-C₂₀-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Benzyl steht,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

25

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

5

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung werden Dihydrofuranon-Derivat, d.h. Verbindungen der Formel (I) in denen D für Sauerstoff steht, eingesetzt. Die anderen Substituenten können die vorstehend angegebenen Bedeutungen annehmen.

10

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung werden Pyrrolidindion-Derivate, d.h. Verbindungen der Formel (I) in denen D für -NH- steht eingesetzt. Die anderen Substituenten können die vorstehend angegebenen Bedeutungen annehmen.

15

Ausdrücklich hingewiesen sei auf folgende besonders bevorzugt verwendbar konkrete Verbindungen:

20

Verbindungen der Formel (Ia), die in Tabelle 1 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ib), die in Tabelle 2 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ic), die in Tabelle 3 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Id), die in Tabelle 4 der EP-A-528 156 genannt sind.

25

Verbindungen der Formel (Ie), die in Tabelle 5 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (If), die in Tabelle 6 der EP-A-528 156 genannt sind.

Verbindungen der Formel (Ig), die in Tabelle 7 der EP-A-528 156 genannt sind.

Weiterhin seien als besonders bevorzugt verwendbar Einzelverbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) und (Ig) genannt, welche als Herstellungsbeispiele in EP-A-528 156 genannt sind.

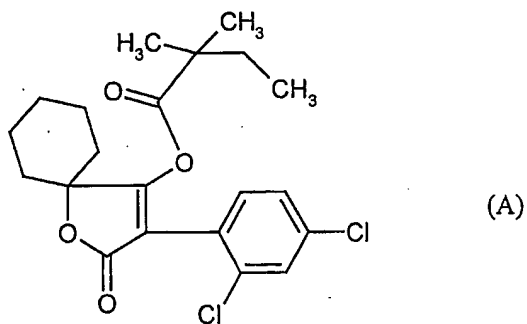
- 5 Weiterhin seien als besonders bevorzugt verwendbar Verbindungen des Typs I-1-c genannt, die in WO98/05638 offenbart sind, und zwar insbesondere die Beispiele I-1-c-1 bis I-1-c-21.

Weiterhin seien als besonders bevorzugt verwendbar Verbindungen des Typs I-1-c genannt, die in WO97/01535 offenbart sind, und zwar insbesondere die Beispiele I-1-c-1 bis I-1-c-9.

Ganz besonders bevorzugt für die erfindungsgemäße Verwendung sind die beiden folgenden Verbindungen A bis D:

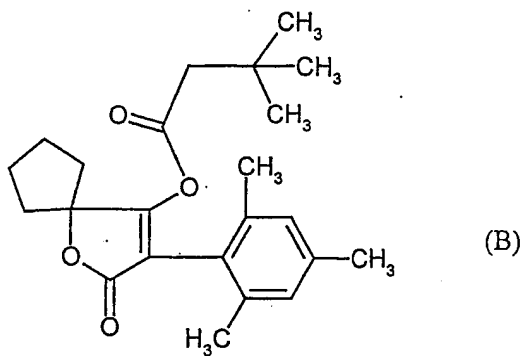
15

- A: 2,2-Dimethyl-, 3-(2,4-dichlorphenyl)-2-oxo-1-oxaspiro[4,5]dec-3-en-4-yl-butanoat:



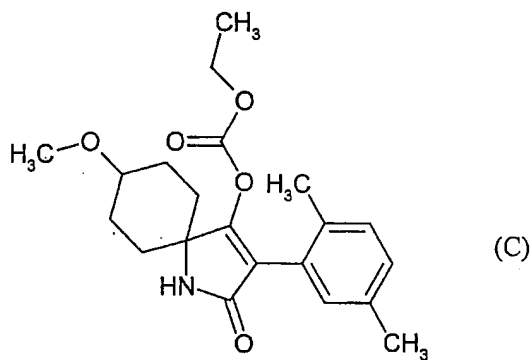
20

- B: 2-Oxo-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-oxaspiro[4,4]non-3-en-4-yl-3,3-dimethyl-butanoat:

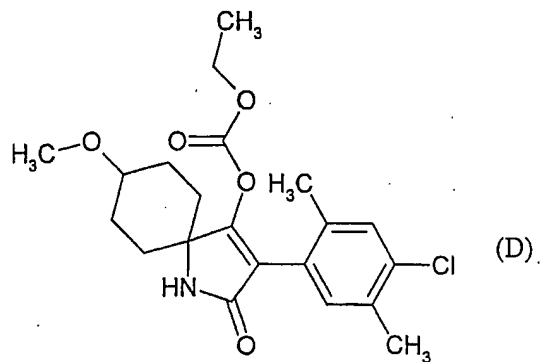


5

C: 3-(2,5-Dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl-ethyl-carbonat



D: 3-(4-Chlor-2,5-dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl-ethyl-carbonat



Die genannten Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur systemischen und/oder nicht-systemischen Bekämpfung von Parasiten, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Haus- und Nutztieren sowie Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der Schädlinge wirksam.

Parasiten sind insbesondere Arthropoden. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt zur Bekämpfung von Ektoparasiten.

Zu den oben erwähnten Ektoparasiten gehören: Schildzecken, Lederzecken, Räudemilben, Laufmilben, Fliegen (stechend und leckend), parasitierende Fliegenlarven, Läuse, Haarlinge, Federlinge und Flöhe.

Zu diesen Parasiten gehören:

Aus der Ordnung der Anoplurida z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Phtirus spp., Solenopotes spp.

Aus der Ordnung der Mallophagida und den Unterordnungen Amblycerina sowie Ischnocerina z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Trinoton spp., Bovicola spp., Werneckiella spp., Lepikentron spp., Trichodectes spp., Felicola spp.

Aus der Ordnung Diptera und den Unterordnungen Nematocerina sowie Brachycerina z.B. Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp., Simulium spp., Eusimulium spp., Phlebotomus spp., Lutzomyia spp., Culicoides spp., Chrysops spp., Hybomitra spp., Atylotus spp., Tabanus spp., Haematopota spp., Philipomyia spp., Braula spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Stomoxys spp., Haematobia spp., Morellia spp., Fannia spp., Glossina spp., Calliphora spp., Lucilia spp., Chrysomyia spp.,

Wohlfahrtia spp., Sarcophaga spp., Oestrus spp., Hypoderma spp., Gasterophilus spp., Hippobosca spp., Lipoptena spp., Melophagus spp.

5 Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Pulex spp., Ctenocephalides spp.,
Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp..

Aus der Ordnung der Heteroptera z.B. Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp.,
Panstrongylus spp.

10 Aus der Ordnung der Blattellida z.B. Blatta orientalis, Periplaneta americana,
Blattella germanica, Supella spp.

15 Aus der Unterklasse der Acaria (Acarida) und den Ordnungen der Meta- sowie
Mesostigmata z.B. Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp., Ixodes spp.,
Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemophysalis spp.,
Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp.,
Pneumonyssus spp., Sternostoma spp., Varroa spp.

20 Aus der Ordnung der Actinotrichida (Prostigmata) und Acaridida (Astigmata) z.B.
Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates
spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus
spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes
spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites
spp., Laminosioptes spp.

25 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe,
Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere;
Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär; wie z.B. Hühner, Gänse, Puten,
Enten.

30

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

5

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

10

Die Anwendung der Wirkstoffe zur systemischen Parasitenbekämpfung erfolgt vorzugsweise direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal oder nasal, insbesondere oral, transdermal, mittels Aufgieß-Formulierungen oder als Injektion.

15

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z. B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z. B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on oder spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z. B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

20

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

25

Als Lösungsmittel seien beispielsweise genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

5 Als Lösungsvermittler seien beispielsweise genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

10 Als Konservierungsmittel seien beispielsweise genannt: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Als geeignete Zubereitungen für orale Applikation seien beispielsweise erwähnt: Tabletten, homogene Lösungen, Emulsionen, Suspensionen.

15 Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

20 Geeignete Zubereitungen für transdermale Applikation sind bekannterweise wirkstoffhaltige Lösungen, die ggf. resorptionsfördernde Stoffe enthalten. Resorptionsfördernde Stoffe sind beispielsweise DMSO (Dimethylsulfoxid), DMF (Dimethylformamid), Triglyceride und langkettige aliphatische Fettsäureester, Azone und deren Derivate, Terpene und ätherische Öle, Aminosäurederivate.

25

Die besagten Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0.1 bis 65 Gew. %, bevorzugt von 1,0 bis 40 % Gew. %.

Zur systemischen Parasitenbekämpfung an Tieren hat es sich im Allgemeinen vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis 100 mg Wirkstoff /kg Körpergewicht zur Erzielung guter Wirkung zu verabreichen.

- 5 Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Badens, Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Aufgießens (pour-on oder spot-on), Waschens, Schamponierens, Begießens, Einpuderns oder mittels fester Zubereitungen.

Geeignete Zubereitungen sind:

10

Lösungen oder Konzentrate zur Verabreichung nach Verdünnung, Sprays, Spot on-, Pour on-Lösungen zur direkten Applikation, Aufgussformulierungen, Gele;

15

Emulsionen und Suspensionen zur dermalen Anwendung sowie feste bzw. halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

20

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen), Baden oder Waschen eingebracht.

25

Die Lösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und evtl. Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden.

30

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie

Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidone, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan, 2-(1-Nonyl)-1,3-dioxolan, Transcutol, Solketal, Propylencarbonat, Propylenglykoldiacetat, Milchsäure.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen lösen.

10

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

15

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

20

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung der Lösungen Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

25

Gele, die auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen werden, werden hergestellt, indem Lösungen, die wie oben beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

30

Aufgießformulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff sich auf der Körperoberfläche verteilt. Es sind auch Auf-

gießformulierungen denkbar, bei denen der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

5 Aufgießformulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt. Im Fall systemisch wirkender Aufgießformulierungen können vorteilhafterweise noch resorptionsfördernde Stoffe zugesetzt werden.

10

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

15

Hilfsstoffe sind auch spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

20

Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisol-säure.

25

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

30

Resorptionsfördernde Stoffe sind z. B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden. Sie sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

5 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

10 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_8 , C_{12} oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_8/C_{10} -Fettsäuren.

15 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolphelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{16} - C_{18} , Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a. Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

20 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

25

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

30 Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmono-

stearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether; ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

- 5 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphor-säureester-monoethanolaminsalz;
kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

- 10 Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

- 15 Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien oder Lichtschutzmittel suspendiert.

- 20 Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt:

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

- 25 Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

5 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

10 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite.

15 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 1 ppm - 80 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,01 - 65 Gewichtsprozent. Bevorzugte Wirkstoffmengen liegen bei 1 bis 50 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt 5 bis 40 Gewichtsprozent.

20 Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

25 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 100 mg, bevorzugt 1 bis 50 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Als feste Zubereitungen sei auf Pulver, Premixe und Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole und Inhalate sowie Formkörper hingewiesen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die erfindungsgemäße Parasitenbekämpfung nicht-systemisch mittels dermalen Anwendung.

5 Als weitere bevorzugte Ausführungsform sei die nicht-systemische Anwendung über Formkörper genannt. Formkörper sind u.a. Halsbänder, Anhänger für Halsbänder (Medaillons), Ohrmarken, Bänder zur Befestigung an Gliedmaßen oder Körperteilen, Klebestreifen und -folien, Abziehfolien.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, erfindungsgemäße feste Formulierungen, die Wirkstoffmengen von 10 bis etwa 300 mg bevorzugt 20 bis 200 mg, besonders bevorzugt 25 bis 160 mg pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Tieres im Verlaufe von mindestens drei Wochen freisetzen, zum Erzielen guter Wirksamkeit zu applizieren.

15 Für die Herstellung der Formkörper kommen thermoplastische und flexible hitzhärtbare Kunststoffe sowie Elastomere und thermoplastische Elastomere in Frage. Als solche seien genannt Polyvinylharze, Polyurethane, Polyacrylate, Epoxyharze, Cellulose, Cellulosederivate, Polyamide und Polyester, die mit den obengenannten Wirkstoff ausreichend verträglich sind. Die Polymeren müssen eine ausreichende Festigkeit und
20 Biegsamkeit haben, um beim Formen nicht zu reißen oder brüchig zu werden. Sie müssen von ausreichender Haltbarkeit sein, um gegen normale Abnutzung beständig zu sein. Außerdem müssen die Polymere eine ausreichende Wanderung des Wirkstoffs an die Oberfläche des Formkörpers zulassen.

25 Zu den Polyvinylharzen gehören Polyvinylhalogenide, wie Polyvinylchlorid, Polyvinylchlorid-Vinylacetat und Polyvinylfluorid; Polyacrylat- und Polymethacrylatester, wie Polymethylacrylat und Polymethylmethacrylat; und Polyvinylbenzole, wie Polystyrol und Polyvinyltoluol. Besonders hervorgehoben sei Polyvinylchlorid.

Für die Herstellung der Formkörper auf der Basis Polyvinylharz sind die Weichmacher geeignet, die üblicherweise zum Weichmachen von festen Vinylharzen verwendet werden. Der zu verwendende Weichmacher hängt von dem Harz und seiner Verträglichkeit mit dem Weichmacher ab. Geeignete Weichmacher sind beispielsweise Ester von Phosphorsäure, wie Ester von Phthalsäure, wie Dimethylphthalat und Diocetylphthalat, und Ester von Adipinsäure, wie Diisobutyladipat. Es können auch andere Ester, wie die Ester von Azelainsäure, Maleinsäure, Ricinolsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Sebacinsäure, Stearinsäure und Trimellithsäure, sowie komplexe lineare Polyester, polymere Weichmacher und epoxydierte Sojabohnenöle verwendet werden. Die Menge des Weichmachers beträgt etwa 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 20 bis 45 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung.

In den Formkörpern können noch weitere Bestandteile, wie Stabilisierungsmittel, Schmiermittel, Füllstoffe und Färbematerialien, enthalten sein, ohne dass dadurch die grundlegenden Eigenschaften der Zusammensetzung verändert werden. Geeignete Stabilisierungsmittel sind Antioxydationsmittel und Mittel, die die Bänder vor ultravioletter Strahlung und unerwünschtem Abbau während der Bearbeitung, wie Strangpressen schützen. Einige Stabilisierungsmittel, wie epoxydierte Sojabohnenöle, dienen außerdem als sekundäre Weichmacher. Als Schmiermittel können beispielsweise Stearate, Stearinsäure und Polyethylene mit niedrigem Molekulargewicht verwendet werden. Diese Bestandteile können in einer Konzentration bis zu etwa 5 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung verwendet werden.

Bei der Herstellung der Formkörper auf Vinylbasis werden die verschiedenen Bestandteile nach bekannten Verfahren gemischt und nach bekannten Strangpress- oder Spritzgussverfahren formgepresst.

Die Wahl des Verarbeitungsverfahrens zur Herstellung der Formkörper richtet sich technisch grundsätzlich nach den rheologischen Eigenschaften des Bandmaterials und

der Form des gewünschten Bandes. Die Verarbeitungsverfahren können nach der Verarbeitungstechnologie oder nach der Art der Formgebung eingestellt werden. Bei der Verfahrenstechnologie kann man die Verfahren nach den bei ihnen durchlaufenden rheologischen Zuständen unterteilen. Danach kommen für viskose Bandmaterialien
5 Gießen, Pressen, Spritzgießen und Auftragen und für elastoviskose Polymere Spritzgießen, Strangpressen (Extrudieren), Kalandrieren, Walzen und gegebenenfalls Kanten in Frage. Nach Art der Formgebung eingeteilt, lassen sich die erfindungsgemäßen Formkörper durch Gießen, Tauchen, Pressen, Spritzgießen, Extrudieren, Kalandrieren, Prägen, Biegen, Tiefziehen etc. herstellen.

10

Diese Verarbeitungsverfahren sind bekannt und bedürfen keiner näheren Erklärung. Im Prinzip gelten für andere Polymere die Erläuterungen, die oben beispielhaft für Polyvinylharze gemacht wurden.

15

Die als Trägermaterial dienenden Polyurethane werden in an sich bekannter Weise durch Umsetzung von Polyisocyanaten mit höhermolekularen, mindestens zwei gegenüber Isocyanaten reaktionsfähigen Gruppen aufweisenden Verbindungen sowie gegebenenfalls niedermolekularen Kettenverlängerungsmitteln und/oder monofunktionellen Kettenabbrechern hergestellt.

20

In diesem Zusammenhag sei auf folgende hingewiesen:

Isocyanuratgruppen aufweisende Polyisocyanate, wie sie z.B. in der US-PS 3 001 973, in den DE-PSen 1 022 789, 1 222 067 und 1 027 394 sowie in den DE-OSen 1 929 034 und 2 004 048 beschrieben werden; Urethangruppen aufweisende Polyisocyanate, wie
25 sie z.B. in der DE-PS 752 261 oder in der US-PS 3 394 164 beschrieben werden; acylierte Harnstoffgruppen aufweisende Polyisocyanate gemäß der DE-PS 1 230 778; Biuretgruppen aufweisende Polyisocyanate, wie sie z.B. in der DE-PS 1 101 394, in den US-PSen 3 124 605 und 3 201 372, sowie in der GB-PS 889 050 beschrieben werden; durch Telomerisationsreaktionen hergestellte Polyisocyanate, wie sie z.B. in
30 der US-PS 3 654 106 beschrieben werden; Estergruppen aufweisende Polyisocyanate,

wie sie z.B. in den GB-PSen 965 474 und 1 072 956, in der US-PS 3 567 763 und in der DE-PS 1 231 688 genannt werden; Umsetzungsprodukte der obengenannten Isocyanate mit Acetalen gemäß der DE-PS 1 072 385 und polymere Fettsäurereste enthaltene Polyisocyanate gemäß der US-PS 3 455 883.

5

Es ist auch möglich, die bei der technischen Isocyanatherstellung anfallenden, Isocyanatgruppen aufweisenden Destillationsrückstände, gegebenenfalls gelöst in einem oder mehreren der vorgenannten Polyisocyanaten, einzusetzen. Ferner ist es möglich, beliebige Mischungen der vorgenannten Polyisocyanate zu verwenden.

10

Bevorzugte Polyisocyanate sind im allgemeinen die Toluylendiisocyanate und die Diphenylmethandiisocyanate.

15

Auch bereits Urethan- oder Harnstoffgruppen enthaltene Polyhydroxylverbindungen sowie gegebenenfalls modifizierte natürliche Polyole, wie Rizinusöl, Kohlenhydrate oder Stärke, Polyesteramiden und Polyamiden zählen z.B. die aus mehrwertigen gesättigten und ungesättigten Carbonsäuren bzw. deren Anhydriden und mehrwertigen gesättigten und ungesättigten Aminoalkoholen, Diaminen, Polyaminen und ihren Mischungen gewonnenen, vorwiegend linearen Kondensate, sind hierzu verwendbar.

20

Auch Anlagerungsprodukte von Alkylloxiden an Phenol-Formaldehyd-Harze oder auch an Harnstoff-Formaldehydharze sind erfindungsgemäß einsetzbar.

25

Vertreter dieser Verbindungen sind z.B. in High Polymers, Vol. XVI, "Polyurethans, Chemistry and Technology", verfasst von Saunders-Frisch, Interscience Publishers, New York, London, Band I, 1962, Seiten 32 - 42 und Seiten 44 - 54 und Band II, 1964, Seiten 5 - 6 und 198 - 199, sowie im Kunststoff-Handbuch, Band VII, Vieweg-Höchtlen, Carl-Hanser-Verlag, München, 1966, z.B. auf den Seiten 45 - 71, beschrieben.

30

Selbstverständlich können Mischungen der oben genannten Verbindungen mit mindestens zwei gegenüber Isocyanaten reaktionsfähigen Wasserstoffatomen mit einem

Molekulargewicht von 400 - 10 000, z.B. Mischungen von Polyethern, eingesetzt werden.

5 Bei der Auswahl der für die Herstellung des Polyurethans verwendeten höhermolekularen Polyolkomponente ist zu beachten, dass das fertige Polyurethan in Wasser nicht quellbar sein soll. Die Verwendung eines Überschusses an Polyhydroxylverbindungen mit Ethylenoxideinheiten (Polyethylenglykopolyether oder Polyester mit Diethylen- oder Triethylenglykol als Diolkomponente) ist daher zu vermeiden.

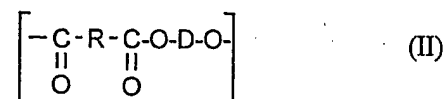
10 Besonders hervorgehoben zur Herstellung der Formkörper seien thermoplastische Elastomere. Dies sind Werkstoffe, die elastomere Phasen in thermoplastisch verarbeitbaren Polymeren entweder physikalisch eingemischt oder chemisch eingebunden enthalten. Man unterscheidet Polymerblends, in denen die elastomeren Phasen Bestandteil des polymeren Gerüsts sind. Durch den Aufbau der thermoplastischen Elastomere
15 liegen harte und weiche Bereiche nebeneinander vor. Die harten Bereiche bilden dabei eine kristalline Netzstruktur oder eine kontinuierliche Phase deren Zwischenräume von elastomeren Segmenten ausgefüllt sind. Aufgrund dieses Aufbaus haben diese Werkstoffe kautschukähnliche Eigenschaften.

20 Man kann 5 Hauptgruppen der thermoplastischen Elastomere unterscheiden:

1. Copolyester
2. Polyether-Block-Amide (PEBA)
3. Thermoplastische Polyurethane (TPU)
- 25 4. Thermoplastische Polyolefine (TPO)
5. Styrol-Block Copolymere

Geeignete Copolyester (segmentierte Polyesterelastomere) sind beispielsweise aus einer Vielzahl wiederkehrender, kurzkettiger Estereinheiten und langkettiger Estereinheiten, die durch Esterbindungen vereinigt sind, aufgebaut, wobei die kurzkettigen
30

Estereinheiten etwa 15-65 Gew.-% des Copolyesters ausmachen und die Formel (II) haben.



5

in welcher

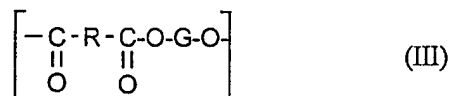
R für einen zweiwertigen Rest einer Dicarbonsäure steht, der ein Molekulargewicht von unter etwa 350 hat,

10

D für einen zweiwertigen Rest eines organischen Diols steht, der ein Molekulargewicht von unter etwa 250 hat.

15

Die langkettigen Estereinheiten machen etwa 35-85 Gew.-% des Copolyesters aus und haben die Formel (III)



in welcher

20

R für einen zweiwertigen Rest einer Dicarbonsäure steht, der ein Molekulargewicht von unter etwa 350 hat,

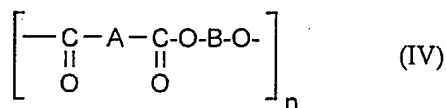
G für einen zweiwertigen Rest eines langkettigen Glykols steht, das ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 350 bis 6000 hat.

25

Verfahren zur Synthese derartiger Copolyester sind aus DOS 2 239 271, DOS 2 213 128, DOS 2 449 343 und US-P 3 023 192 bekannt.

Geeignete Copolyester sind z.B. unter den Handelsnamen [®]Hytrel der Fa. Du Pont,
 5 [®]Pelpren der Fa. Toyobo[®], Arnitel der Fa. Akzo, [®]Ectel der Fa. Eastman Kodak und
[®]Riteflex der Fa. Hoechst erhältlich.

10 Geeignete Polyether-Blockamide sind beispielsweise solche, die aus Polymerketten
 bestehen, die aus wiederkehrenden Einheiten entsprechend der Formel (IV) aufgebaut
 sind.



in welcher

15 A die von einem Polyamid mit 2 Carboxylendgruppen durch Verlust der letzteren
 abgeleitete Polyamidkette ist und

B die von einem Polyoxyalkylenglycol mit endständigen OH-Gruppen durch Ver-
 lust der letzteren abgeleitete Polyoxyalkylenglycolkette ist und

20

n die Zahl der die Polymerkette bildenden Einheiten ist.

Als Endgruppen stehen dabei bevorzugt OH-Gruppen oder Reste von Verbindungen
 die die Polymerisation abbrechen.

25

Die Dicarbonsäurepolyamide mit den endständigen Carboxylgruppen werden auf
 bekannte Weise erhalten, so z.B. durch Polykondensation eines oder mehrerer Lactame
 oder/und einer oder mehrerer Aminosäure, ferner durch Polykondensation einer Dicar-

bonsäure mit einem Diamin, jeweils in Gegenwart eines Überschusses einer organischen Dicarbonsäure, vorzugsweise mit endständigen Carboxylgruppen. Diese Carbonsäuren werden während der Polykondensation Bestandteil der Polyamidkette und lagern sich insbesondere an den Ende derselben an, wodurch man ein α - ω -dicarbonsaures Polyamid erhält. Ferner wirkt die Dicarbonsäure als Kettenabbruchmittel, weshalb sie auch im Überschuss eingesetzt wird.

Das Polyamid kann erhalten werden, ausgehend von Lactamen und/oder Aminosäuren mit einer Kohlenwasserstoffkette bestehend aus 4-14 C-Atomen, wie z.B. von Caprolactam, Oenantholactam, Dodekalactam, Undekanolactam, Dekanolactam, 11-Amino-undekano oder 12-Aminododekansäure.

Als Beispiele für Polyamide, wie sie durch Polykondensation einer Dicarbonsäure mit einem Diamin entstehen, können genannt werden die Kondensationsprodukte aus Hexamethyldiamin mit Adipin-, Azelain-, Sebacin-, und 1,12-Dodecandisäure, sowie die Kondensationsprodukte aus Nonamethyldiamin und Adipinsäure.

Bei den zur Synthese des Polyamids, das heißt, einerseits zur Fixierung jeweils einer Carboxylgruppe an jedem Ende der Polyamidkette und andererseits als Kettenabbruchmittel verwendeten Dicarbonsäure kommen solche mit 4-20 C-Atomen in Frage, insbesondere Alkandisäuren, wie Bernstein-, Adipin-, Kork-, Azelain-, Sebacin-, Undekandi- oder Dodekandisäure, ferner cycloaliphatische oder aromatische Dicarbonsäure, wie Terephthal- oder Isphthal- oder Cyclohexan-1,4-dicarbonsäure.

Die endständigen OH-Gruppen aufweisenden Polyoxyalkylenglycole sind unverzweigt oder verzweigt und weisen einen Alkylenrest mit mindestens 2 C-Atomen auf. Insbesondere sind dies Polyoxyethylen-, Polyoxypropylen- und Polyoxytetramethylenglycol, sowie Copolymerisate davon.

Das Durchschnittsmolekulargewicht dieser OH-Gruppen-terminierten Polyoxyalkylen-glycole kann sich in einem großen Bereich bewegen, vorteilhaft liegt es zwischen 100 und 6000, insbesondere zwischen 200 und 3000.

- 5 Der Gewichtsanteil des Polyoxyalkylenglycols, bezogen auf das Gesamtgewicht des zur Herstellung des PEBA-Polymeren verwendeten Polyoxyalkylenglycols und Dicarbonsäurepolyamids beträgt 5-85 % vorzugsweise 10-50 %.

- 10 Verfahren zur Synthese derartiger PEBA-Polymerer sind aus FR-PS 7 418 913 (Nr. der Veröffentlichung 2 273 021), DOS 2 802 989, DOS 2 837 687, DOS 2 523 991, EP-S 0 095 893, DOS 2 712 987 beziehungsweise DOS 2 716 004 bekannt.

- 15 Bevorzugt geeignet sind solche PEBA-Polymere, die im Gegensatz zu den vorher beschriebenen, statistisch aufgebaut sind. Geeignete und bevorzugt geeignete PEBA-Polymere sind z.B. unter den Handelsnamen [®]PEBAX der Fa. Atochem, [®]Vestamid der Fa. Hüls AG, [®]Grilamid der Fa. EMS-Chemie und [®]Kellaflex der Fa. DSM erhältlich.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

- 20 Im Fall von Halsbändern liegt die Konzentration der Wirkstoffe bevorzugt bei 1 bis 50 %; im Fall von Medaillons, Anhängern und Ohrmarken bevorzugt bei 2.5 bis 35 %, im Fall von Folien, Klebestreifen bevorzugt bei 0,1 bis 15 %.

- 25 Die neuen Formulierungen können zusätzlich weitere Wirkstoffe, wie Insektizide, Lockstoffe, Sterilantien, Bakterizide, Akarizide, Nematizide, Fungizide etc. enthalten. Zu den Insektiziden zählen beispielsweise Phosphorsäureester, Carbamate, Carbonsäureester, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Phenylharnstoffe, durch Mikroorganismen hergestellte Stoffe u.a..

Die genannten Wirkstoffe können in den flüssigen , festen Zubereitungen sowie Formkörpern in Mischung mit Synergisten oder anderen Wirkstoffen vorliegen. Zu den Wirkstoffen gehören Insektizide wie phosphorhaltige Verbindungen, d.h. Phosphor- oder Phosphorsäureester, natürliche oder synthetische Pyrethroide, Carbamate, Amidine, Juvenilhormone und juvenoide synthetische Wirkstoffe.

Zu den Phosphor- oder Phosphorsäureestern gehören:

0-Ethyl-0-(8-chinolyl)phenyl-thiophosphat (Quintiofos),

0,0-Diethyl-0-(3-chloro-4-methyl-7-coumarinyl)-thiophosphat (Coumaphos),

0,0-Diethyl-0-phenylglyoxylonitril-oxim-thiophosphat (Phoxim),

0,0-Diethyl-0-cyanochlorbenzaldoxim-thiophosphat (Chlorphoxim),

0,0-Diethyl-0-(4-bromo-2,5-dichlorophenyl)-phosphorothionat (Bromophos-ethyl),

0,0,0',0'-Tetraethyl-S,S'-methylene-di(phosphorodithionat) (Ethion),

2,3-p-Dioxanedithiol-S,S-bis(0,0-diethylphosphorodithionat),

2-Chlor-1-(2,4-dichlorphenyl)-vinyl-diethylphosphat (Chlorfenvinphos),

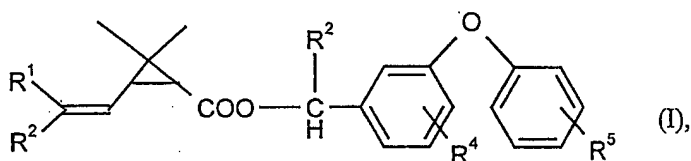
0,0-Dimethyl-0-(3-methyl-4-methylthiophenyl)-thionophosphorsäureester (Fenthion).

Zu den Carbamaten gehören:

2-Isopropoxyphenylmethylcarbammat (Propoxur),

1-Naphthyl-N-methylcarbamate (Carbaryl).

Zu den synthetischen Pyrethroiden zählen Verbindungen der Formel I



5

in welcher

R¹ und R² für Halogen, gegebenenfalls halogensubstituiertes Alkyl, gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl stehen,

10

R³ für Wasserstoff oder CN steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht,

15

R⁵ für Wasserstoff oder Halogen steht,

Bevorzugt sind synthetische Pyrethroide der Formel I in welcher

R¹ für Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom steht,

20

R² für Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom, Trihalogenmethyl, Phenyl, Chlorphenyl steht,

R³ für Wasserstoff oder CN steht,

25

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁵ für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind synthetische Pyrethroide der Formel I in welcher

5 R¹ für Chlor steht,

R² für Chlor, Trifluormethyl, p-Chlorphenyl steht,

R³ für CN steht,

10

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁵ für Wasserstoff steht.

15 Insbesondere seien Verbindungen der Formel I genannt in welcher

R¹ für Chlor steht,

R² für Chlor oder p-Chlorphenyl steht,

20

R³ für CN steht,

R⁴ für Fluor in 4-Stellung steht,

25 R⁵ für Wasserstoff steht.

Im Einzelnen seien genannt:

30 3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-chlorvinyl]-2,2-dimethyl-cyclo-propancarbonsäure [(α -cyano-
4-fluor-3-phenoxy)-benzyl]-ester (Flumethrin),

2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropanecarbonsäure- α -cyano(4-fluor-3-phenoxy)-benzyl-ester (Cyfluthrin) und seine Enantiomere und Stereomere,

- 5 α -Cyano-3-phenoxybenzyl(+)-cis, trans-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Deltamethrin),

2,2-Dimethyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-cyclopropanecarbonsäure- α -cyano-3-phenoxybenzylester (Cypermethrin),

10

3-Phenoxybenzyl(+)-cis, trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Permethrin),

α -(p-Cl-phenyl)-isovaleriansäure- α -cyano-3-phenoxy-benzylester (Fenvalerate),

15

2-Cyano-3-phenoxybenzyl-2-(2-chlor- α,α,α -trifluor-p-toluidino)-3-methylbutyrat (Fluvalinate).

Zu den Amidinen gehören:

20

3-Methyl-2-[2,4-dimethyl-phenylimino]-thiazolin,

2-(4-Chlor-2-methylphenylimino)-3-methylthiazolidin,

25

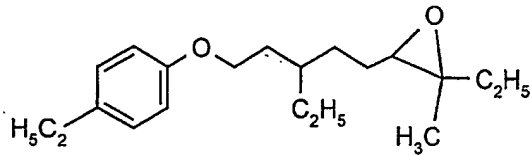
2-(4-Chlor-2-methylphenylimino)-3-(isobutyl-1-enyl)-thiazolidin

1,5-Bis-(2,4-dimethylphenyl)-3-methyl-1,3,5-triazapenta-1,4-dien (Amitraz).

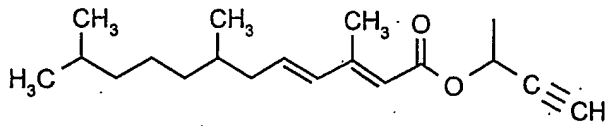
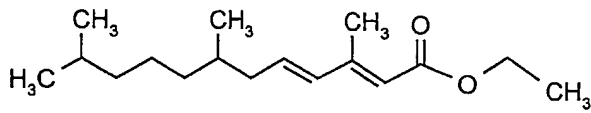
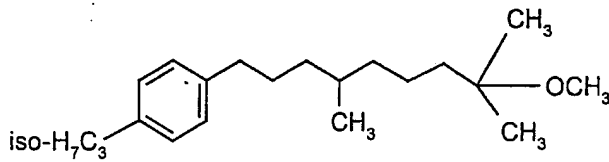
30

Zu den Juvenilhormonen oder juvenilhormonartigen Substanzen gehören substituierte Diarylether, Benzoylharnstoffe und Triazinderivate. Zu den Juvenilhormonen und

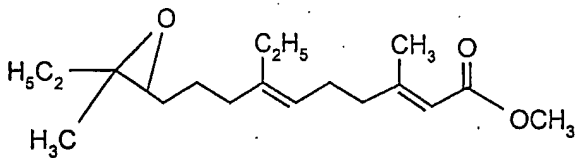
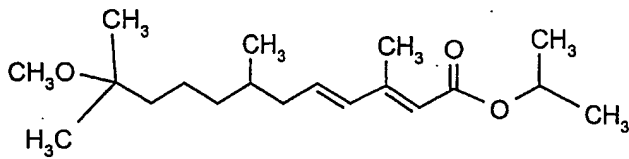
juvenilhormonartigen Substanzen gehören insbesondere Verbindungen der folgenden Formeln:



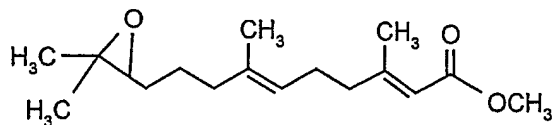
5



10

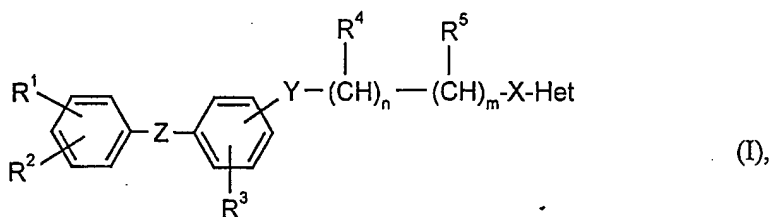


15



Zu den substituierten Diarylethern gehören insbesondere substituierte Alkoxydiphenyl-
ether oder -diphenylmethane der allgemeinen Formel I

5



wobei

10 R^1 für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkyl, Halogen-
alkoxy, Halogenalkylthio, Dioxyalkylen, Dioxyhalogenalkylen, CN, NO₂,
Alkenyl, Alkinyl, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Hydroxyalkoxy steht,

R^2 für die bei R^1 angegebenen Reste steht,

15 R^3 für die bei R^1 angegebenen Reste steht,

R^4 für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl oder Halogen steht,

R^5 für die bei R^4 angegebenen Reste steht,

20

Het für gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl steht das nicht über das Heteroatom
an den übrigen Rest gebunden ist,

X, Y unabhängig voneinander für -O-, -S- stehen

Z für -O-, -S-, -CH₂-, -CHCH₃-, -C(CH₃)₂- steht,

5 m und n unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3 stehen ihre Summe aber gleich oder größer 2 ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I

in welcher

10

R¹ Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Chlor, Fluor steht

15

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

20

R⁵ für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl oder Wasserstoff steht,

Het für Pyridyl oder Pyridazinyl steht die gegebenenfalls substituiert sind durch Fluor, Chlor, Methyl, NO₂, Methoxy, Methylmercapto,

25

X für O steht,

Y für O steht,

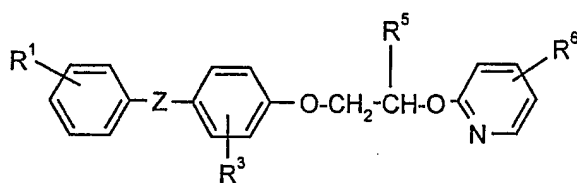
30

Z für O, CH₂ oder -(CH₃)₂- steht,

m für 1 steht,

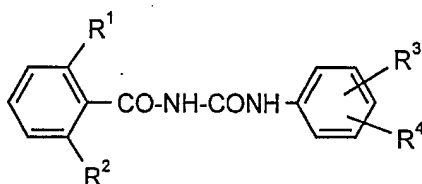
n für 1 steht.

5 Im einzelnen seien folgende Verbindungen genannt:



R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	Z
H	H	CH ₃	H	O
H	H	CH ₃	2-Cl	O
5-F	H	CH ₃	H	O
H	H	CF ₃	H	O
H	H	C ₂ H ₅	H	O
H	H	H	H	O
H	H	CH ₃	H	CH ₂
H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂

Zu den Benzoylharnstoffen gehören Verbindungen der Formel (V):



(V)

wobei

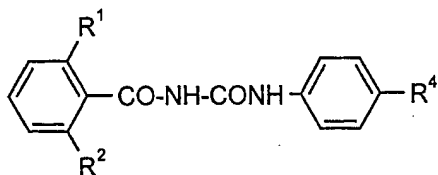
R¹ für Halogen steht,

10 R² für Wasserstoff oder Halogen steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen oder C₁₋₄-Alkyl steht,

15 R⁴ für Halogen, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkylthio, Phenoxy oder Pyridyloxy die gegebenenfalls substituiert sein können durch Halogen, C₁₋₄-Alkyl, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkyl, C₄-Alkoxy, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, 1-5-Halogen-C₁₋₄-alkylthio.

Insbesondere seien genannt:



R ¹	R ²	R ⁴
H	Cl	CF ₃
Cl	Cl	CF ₃
F	F	CF ₃
H	F	CF ₃
H	Cl	SCF ₃
F	F	SCF ₃
H	F	SCF ₃
H	Cl	OCF ₃
F	F	OCF ₃
H	F	OCF ₃
F	F	
F	F	
F	F	

5

Co-Wirkstoff- und Synergist-Konzentrationen können von jeweils 0.1 bis 25 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-%, breit variiert werden.

Im Hinblick auf die Wirkung gegen parasitäre Protozoen sind weiterhin interessant: Mischungen oder Kombinationen der Verbindungen der Formel (I) mit einem Polyetherantibiotikum oder einem synthetisch hergestellten Coccidiosemittel.

- 5 Als synthetische Coccidiosemittel bzw. als Polyetherantibiotika zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Mischungen seien bevorzugt genannt:

Amprolium, z.T. in Kombination mit Folsäureantagonisten

Robenidin

10 Toltrazuril

Monensin

Salinomycin

Maduramicin

Lasalocid

15 Narasin

Semduramicin.

Aus dieser Liste bevorzugt sind Monensin, Salinomycin und Maduramicin. Besonders hervorgehoben sei die Mischung mit Maduramicin.

20

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent.

25

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

30

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

In der Mischung mit anderen Coccidiosemitteln oder Polyetherantibiotika liegen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe im Verhältnis 1 zu 0,1 - 10 bis 1 zu 1 - 10 vor. Bevorzugt ist das Verhältnis 1 zu 5.

5

Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

10

Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 250 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten essbaren Material.

Ein solches Futter- und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke verwendet werden.

15

Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem essbaren organischen oder anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Essbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines essbaren Staubverhütungöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel vor seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

20

Beispielhaft sei der Einsatz bei der Coccidiose genannt:

25

Für die Heilung und Prophylaxe etwa der Coccidiose bei Geflügel, insbesondere bei Hühnern, Enten, Gänsen und Truthähnen, werden 0,1 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm eines Wirkstoffs mit einem geeigneten essbaren Material, z.B. einem nährhaften Futtermittel, gemischt. Falls gewünscht, können diese Mengen erhöht

werden, besonders wenn der Wirkstoff vom Empfänger gut vertragen wird. Entsprechend kann die Verabreichung über das Trinkwasser erfolgen.

5 Für die Behandlung von Einzeltieren, z.B. im Falle der Behandlung der Coccidiose bei Säugetieren oder der Toxoplasmose, werden vorzugsweise Wirkstoffmengen von 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. Trotzdem kann es zeitweilig notwendig sein, von den genannten Mengen abzuweichen, insbesondere in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres oder der Art der Verabreichungsmethode, aber auch wegen der Tiergattung und seiner individuellen Reaktion auf den Wirkstoff oder der Art der Formulierung und der Zeit oder dem Abstand, zu dem er verabreicht wird. So kann es in gewissen Fällen genügen, mit weniger als der vorstehend genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Bei der Verabreichung größerer Mengen kann es zweckmäßig sein, 10 diese im Verlauf des Tages in mehrere Einzeldarreichungen zu unterteilen. 15

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in Käfigversuchen mit folgender Versuchsanordnung belegen, bei der die Tiere mit den jeweiligen Einzelkomponenten sowie mit den Mischungen der Einzelkomponenten behandelt werden. 20

Ein wirkstoffhaltiges Futter wird so zubereitet, dass die erforderliche Menge Wirkstoff mit einem nährstoffmäßig ausgeglichenen Tierfutter, z.B. mit dem unter angegebenen Kükenfutter, gründlich vermischt wird. 25

Wenn ein Konzentrat oder eine Vormischung zubereitet werden soll, die schließlich im Futter auf die im Versuch genannten Werte verdünnt werden soll, werden im allgemeinen etwa 1 bis 30 %, vorzugsweise etwa 10 bis 20. Gew.-% Wirkstoff mit einem essbaren organischen oder anorganischen Träger, z.B. Mais- und Sojamehl oder Mineralsalzen, die eine kleine Menge eines essbaren Entstäbungöls, z.B. 30

Maisöl oder Sojabohnenöl enthalten, vermischt. Die so erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Geflügelfutter vor der Verabreichung zugegeben werden.

5 Als Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Stoffe im Geflügelfutter kommt die folgende Zusammensetzung in Frage.

52,00 %	Futtergetreideschrot, und zwar: 40 % Mais, 12 % Weizen
17,00 %	Sojaschrot extr.
5,00 %	Maisklebefutter
5,00 %	Weizenfuttermehl
3,00 %	Fischmehl
3,00 %	Mineralstoffmischung
3,00 %	Luzernegrasgrünmehl
2,50 %	Vitaminvormischung
2,00 %	Weizenkeime, zerkleinert
2,00 %	Sojaöl
2,00 %	Fleischknochenmehl
1,50 %	Molkenpulver
1,00 %	Melasse
1,00 %	Bierhefe, gebunden an Biertreber
<hr/>	
100,00 %	

10 Ein solches Futter enthält 18 % Rohprotein, 5 % Rohfaser, 1 % Ca, 0,7 % P sowie je kg 1200 i.E. Vitamin A, 1200 i.E. Vitamin D3, 10 mg Vitamin E, 20 mg Zinkbacitracin.

15 Diesem Futter wird der Wirkstoff in Mengen von z.B. 1 bis 20 ppm (w/w) zuge-
mischt. Geeignete Dosierungen des Wirkstoffs sind z.B. 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm
(jeweils angegeben als Gewichtsanteile "(w/w)").

In den folgenden Beispielen werden als Wirkstoffe die Verbindungen A und B eingesetzt.

Beispiele

Beispiel 1

- 5 Test mit resistenten einwirtigen Rinderzecken/SP-resistenter Parkhurst-Stamm
Injektionsverfahren

Testtiere: Adulte gesogene Weibchen von *Boophilus micropus* (Stamm
Parkhurst - SP-resistent)

- 10 Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid

20 mg Wirkstoff werden in einem ml Dimethylsulfoxid gelöst, geringere Konzentrationen werden durch Verdünnen in dem gleichen Lösungsmittel hergestellt.

- 15 Der Test wird in 5-fach-Bestimmung durchgeführt. 1 µl der Lösungen wird in das Abdomen injiziert, die Tiere in Schalen überführt und in einem klimatisierten Raum aufbewahrt. Die Wirkungskontrolle erfolgt nach 7 Tagen auf Ablage fertiler Eier. Eier deren Fertilität nicht äußerlich sichtbar ist, werden in Glasröhrchen bis zum Larvenschlupf nach etwa 24 Tagen im Klimaschrank aufbewahrt. Eine Wirkung von 100 % bedeutet, dass keine Zecke fertile Eier gelegt hat.

20 Bei diesem Test zeigen z.B. die folgenden Verbindungen der Herstellungsbeispiele eine gute Wirkung:

- 25 Verbindung A zeigte bei 100 µg 100 % Wirkung (Hemmung der Ablage fertiler Eier)
Verbindung B zeigte bei 20 µg 100 % Wirkung (Hemmung der Ablage fertiler Eier)

Beispiel 2

Test zur *Musca domestica* Larvenentwicklung auf Rinderdung nach oraler Behandlung des Rindes mit wirkstoffhaltiger Formulierung (Feed-through Test)

5

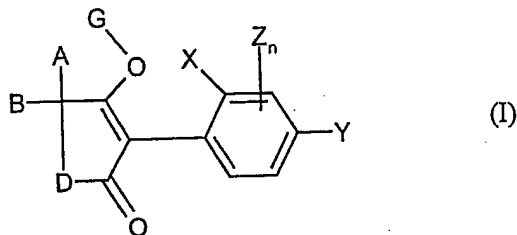
Je 3 g Wirkstoff werden in einer Kapselformulierung an drei aufeinanderfolgenden Tagen an 300 kg schwere Rinder verfüttert. Auf Dungpoben der behandelten Rinder werden erste Larvenstadien von *Musca domestica* aufgesetzt und die Entwicklung zu adulten Fliegen im Vergleich zur Entwicklung auf Dungproben einer unbehandelten Kontrolle verfolgt. Es werden solche Substanzen als wirksam beurteilt, die die Adultentwicklung über einen Zeitraum von vier Wochen zuverlässig verhindern.

10

Verbindung A zeigte bis zum Tag 3 nach Behandlung eine 50 %ige, danach eine langanhaltende 100 %ige Wirksamkeit.

Patentansprüche

1. Verwendung von Phenylketoenol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



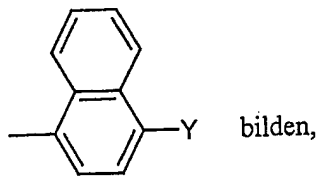
in welcher

X für Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Halogenalkyl steht,

Y für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Alkoxy, Halogenalkyl steht,

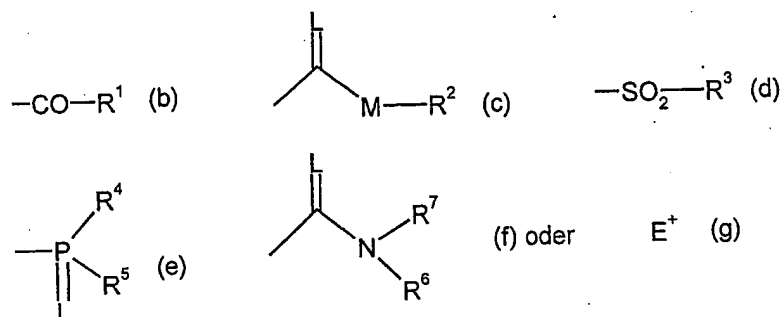
Z für Alkyl, Halogen Alkoxy steht,

n für eine Zahl von 0 bis 3 steht, oder wobei die Reste X und Z gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, den Naphthalinrest der Formel



in welchem Y die oben angegebene Bedeutung hat,

G für Wasserstoff (a) oder für die Gruppen



steht,

A und B gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenes Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Nitro substituiertes Aryl, Aralkyl oder Hetaryl stehen,

oder worin

A und B gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen und gegebenenfalls substituierten Cyclus bilden,

D für Sauerstoff, Schwefel oder -NH- steht,

E^+ für ein Metallionäquivalent oder ein Ammoniumion steht,

L und M für Sauerstoff und/oder Schwefel steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Polyalkoxyalkyl oder Cycloalkyl, das durch Heteroatome unterbrochen sein kann, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylalkyl, substituiertes Hetaryl, substituiertes Phenoxyalkyl oder substituiertes Hetaryloxyalkyl steht und

R² für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxyalkyl, Polyalkoxyalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylthio, Alkenylthio, Alkynylthio, Cycloalkylthio und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio stehen,

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls substituiertes Benzyl stehen,

oder wobei R⁶ und R⁷ zusammen für einen gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenen Alkylrest stehen,

mit Ausnahme folgender Verbindungen:

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Chlorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Methoxyphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

3-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy- Δ^3 -dihydrofuranon-2,

sowie die enantiomerenreinen Formen von Verbindungen der Formel (I),

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren
und in deren Umgebung.

5

2. Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren und in deren Umgebung,
bei dem man den Tieren eine geeignete Menge an Wirkstoff der Formel (I)
gemäß Anspruch 1 appliziert.

10

Bekämpfung von Parasiten bei Tieren

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft die systemische sowie nicht-systemische Bekämpfung von Parasiten bei Tieren mittels Phenylketoenol-Derivaten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.